

＜その１＞ 溶出試験における試験溶液の調製操作に関する共同試験

研究協力者	六鹿 元雄	名古屋市衛生研究所
研究協力者	片岡 洋平	国立医薬品食品衛生研究所
研究協力者	山口 未来	国立医薬品食品衛生研究所
研究分担者	藤原 恒司	国立医薬品食品衛生研究所
研究代表者	阿部 裕	国立医薬品食品衛生研究所

A. 研究目的

器具・容器包装では、その安全性を確認するために製品から食品に移行する可能性がある物質のばく露量を把握する必要がある。しかし、器具・容器包装には多種多様の食品に使用される製品が存在するほか、実際の食品への移行量を測定するには煩雑な操作が必要となる。そのため、食品衛生法の規格試験では、規定の食品擬似溶媒及び溶出条件を用いる溶出試験が設定されている¹⁾。さらに、溶出試験により得られた溶出量は、食品安全委員会より示されている食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針においても化学物質のばく露量や食事中濃度の算出に用いられており、器具・容器包装からの移行物の安全性評価に使用されている²⁾。

溶出試験は器具・容器包装の規格適合性や安全性を確認するうえで重要な試験法であり、食品健康影響評価指針、並びに米国や欧州連合における新規物質の申請に関するガイドライン^{3,4)}では、溶出試験における測定対象物質の回収率や併行精度等のバリデーション結果を要求しているが、溶出試験では真値が存在せず、試験室間共同試験もほとんど実施されていないため、その精度は十分に把握されていない。

令和7年5月の食品衛生法の規格基準の改正において、分析技術の進歩等に適時適切に対応するため、機器分析による試験法については、規格基準告示より削除され、別途通知で定めることとなった⁵⁾。その際、試験は性能評価された分析法を用いて実施することとされ、試験法ごとに性能パラメータの目標値等が示された

が、溶出試験において性能評価を行う際は、『B 器具又は容器包装一般の試験法』の『12 溶出試験における試験溶液の調製法』に従って調製した試験溶液（ブランク溶液又はトレース溶液）に分析対象物質を添加して添加溶液を調製することとされている⁶⁾。溶出試験により得られる溶出量は、試験溶液の調製操作（溶出操作）における溶出温度及び時間により変化するため、溶出試験を適切に実施するうえで溶出温度及び時間の管理は重要であるが、溶出試験の操作に適したシートまたはフィルム状、かつ、溶出量が値付けされた標準試料は市販されておらず、溶出操作における食品擬似溶媒、溶出温度及び時間は変更が不可であるため、溶出試験において試験溶液を調製するまでの操作に関しては、性能評価の対象外となっている。

過去に実施された溶出試験全体に対する精度の検証結果⁷⁾では、HorRat (r) は大部分が基準を満たしたが、HorRat (R) は基準を超過したものが多く、単一試験室で行うには精度は概ね確保されるが、試験室間の精度には問題があり、この主な原因は、試験所間における溶出操作時の温度や時間管理等の試験溶液の調製操作の違いによるものと推察された。

溶出温度が 100℃近い高温での溶出試験では、その温度や時間を細かく管理し、厳密に実行することが困難であるため、試験所ごとの作業手順や使用する装置によって得られる結果が異なる場合がある。そこで本研究では、溶出操作の精度管理手法の確立を目的として、試験片の作成や入手が容易なアルミニウム箔を用いた溶出操作に関する試験室間共同試験を実施し、

精度管理手法としての有用性を検証した。

B. 研究方法

1. 共同試験ワーキンググループ

地方衛生研究所、登録検査機関の実務経験者から希望者を募り、「共同試験ワーキンググループ」を設置し、共同実験プロトコル及び結果報告シートを作成した。さらに、得られた結果の解析方法及び結果についての意見交換を行った。共同試験ワーキンググループの参加者を表1に示した。

表1 共同試験ワーキンググループ参加者

氏名	所属
阿部 智之	日本食品衛生協会
阿部 裕	国立医薬品食品衛生研究所
岩越 景子	東京都健康安全研究センター
片岡 洋平	国立医薬品食品衛生研究所
岸 映里	大阪健康安全基盤研究所
佐藤 環	福岡県保健環境研究所
柴田 博	東京顕微鏡院
竹田 美穂	日本食品分析センター
藤原 恒司	国立医薬品食品衛生研究所
六鹿 元雄	名古屋市衛生研究所
藪谷 充孝	名古屋市衛生研究所
山口 未来	国立医薬品食品衛生研究所

2. 試薬、試料等

1) 試薬・試液等

アルミニウム (Al) 標準液：1000 mg/L 4%硝酸溶液、ICP-AES&ICP-MS 用、ジーエルサイエンス社製

ガリウム (Ga) 標準液：1000 mg/L 4%硝酸溶液、ICP-AES&ICP-MS 用、ジーエルサイエンス社製

水：PURELAB flex3 で精製した超純水 (18.2 MΩ-cm、TOC < 5 ppb)、ELGA 社製

硝酸：特級、60%、関東化学社製

酢酸：精密分析用、シグマアルドリッチ

パン合同会社製

6%硝酸：硝酸 100 mL を量り、水を加えて 1000 mL としたもの。

4%酢酸：酢酸 40 mL を量り、水を加えて 1000 mL としたもの。

内部標準溶液：Ga 標準液 12.5 mL を採り、6%硝酸を加えて 25 mL としたもの (Ga 濃度：500 µg/mL)。

標準溶液：Al 標準液 5 mL を採り、6%硝酸を加えて 50 mL とし (Al 濃度：100 µg/mL)、この液を Al 濃度が 50、100、250、500、750、1000、1500 及び 2000 ng/mL となるように 6%硝酸で希釈したもの。

検量線用測定溶液：各濃度の標準溶液 10 mL を採り、それぞれに内部標準溶液 50 µL を添加したもの。

2) 試料の配付

Al 箔 (マイホイル、厚さ 12 µm、株式会社 UASJ 製箔製) を 2 cm×5 cm に切断して試験片を作成したのち、ねじ口 PP 製の容器 (50 mL 容) に試験片を軽く折り曲げて入れたもの 15 試料及びブランク試験用として試験片を入れない容器 6 試料の合計 21 試料を、令和 7 年 9 月 10 日～9 月 11 日の間に各試験所に送付した。

3. 参加試験所

室間共同実験の計画及びプロトコル等の調整には民間の登録検査機関 12 試験所と公的な衛生研究所など 13 試験所の計 25 試験所が参加し、このうち室間共同実験の実施には 18 試験所が参加した。なお、同一企業であっても地域が異なる試験所で実施した場合は別試験所として扱った。

4. 室間共同実験の実施と結果の解析

1) 室間共同実験の実施

室間共同実験は「共同実験プロトコル」(別添)に従い実施した。本プロトコルには、試験操作のほか、配付試料の保管、操作に関する注

意事項等を示した。

試験操作は、25℃ 60 分間、60℃ 30 分間及び 90℃ 30 分間の溶出操作を各 5 併行（ブランク試験は各 2 併行）で試験所ごとに指定した期間内（5 日間）に行い、調製した試験溶液は速やかにクール便で国立医薬品食品衛生研究所に返送した。そのうち、国立医薬品食品衛生研究所にて各試験所で調製した試験溶液中の Al 濃度を測定し、試料重量あたりの Al 溶出量を算出した。

2) Al 濃度の測定

試験溶液中の Al 濃度の測定は、試験室間における測定操作のばらつきを排除するため、国立医薬品食品衛生研究所で実施した。

10 mL 容 PP 製メスフラスコに、25℃ 60 分間の場合は 0.2 mL、60℃ 30 分間の場合は 1 mL、90℃ 30 分間の場合は 0.2 mL の試験溶液を採り、6%硝酸を加えて 10 mL とした。この液に内部標準溶液を 50 µL 加えたものを測定溶液とした。それぞれのブランク試験溶液についても同様に操作し、得られた溶液をブランク測定溶液とした。

ICP-AES 測定条件

装置：iCAP PRO XP、Thermo Fisher SCIENTIFIC 社製

導入方法：直接注入

測光方向：軸方向

波長範囲：iFR モード（167～852 nm）

繰り返し回数：3 回

高周波出力：1150 W

プラズマガス流量：13.5 L/min

補助ガス流量：0.5 L/min

ネブライザーガス流量：0.5 L/min

測定波長：Al 396.152 nm、Ga 417.206 nm

3) 結果の解析

参加試験所から報告された室間共同実験結果は、Codex 分析・サンプリング部会の関連文書である CXG64-1995⁸⁾ に示されたプロトコルに従い、Microsoft Excel 2024 を使用して解析し、併行相対標準偏差（RSD_r%）、室間再現相対標準偏差（RSD_R%）を算出した。

C. 研究結果及び考察

1. 試料及び溶出溶媒の設定

1) 試料の選択

溶出操作の精度管理を行うための試料として、i) 試験片の作成が容易（シートまたはフィルム状）であること、ii) 試料及び溶出物が安定であること、iii) 溶出物の溶出量が定量可能であること、iv) 温度・時間による溶出量の変化が確認できることの要件が挙げられる。さらに、使用した試験片は再利用できないこと、溶出操作では一定の面積が必要であることから、v) 安価で入手が容易であることが望ましい。

表面がシリコン等でコーティングされていない一般的な Al 箔は、純度 99.0～99.9% 以上の高純度 Al から製造されており、任意の大きさに切断することができるため、i) 及び ii) の要件を満たす。さらに、Al 箔は v) の要件を満たすだけでなく、すでに各試験所で常備されているものを活用することができる。そこで、本共同試験では、Al 箔を試料として選択し、iii) 及び iv) の要件についての検証および条件設定を進めることとした。

2) 溶出溶媒の選択

Al 箔を試料とした場合の測定対象物は Al となるため、1) の iii) を検証するため、まずは食品擬似溶媒として 4%酢酸を用いて Al 溶出量を測定した。溶出温度及び時間は、多くの溶出試験で設定されている 25℃ 60 分間、60℃ 30 分間及び 90℃ 30 分間の 3 種類とした。

その結果、60℃ 30 分間及び 90℃ 30 分間では、100 ng/mL 以上の Al 溶出量が得られ精確な定量が可能であったが、25℃ 60 分間では 10 ng/mL 未満であり定量が困難であった。そこで、Al が溶出しやすい 6%硝酸を用いて 25℃ 60 分間の溶出操作を行ったところ、定量可能な溶出量が得られた。以上の結果から、表 2 の条件で溶出操作を行うこととした。ただし、ICP-AES における最適な測定濃度に対して Al 溶出量が多く、チャンバー内に残留してキャリーオーバーの発生が危惧されたため、測定濃度が 50～2000 ng/mL の範囲となるように試験溶液を 6%硝酸で適宜希釈して測定することとした。

3) 温度及び時間による溶出量の変化

Al の溶出量によって精度管理を行うためには、溶出温度の昇降や溶出時間の伸縮に合わせて、Al の溶出量も増減しなければならない。そこで、1) の iv) を検証するため、設定した各溶出温度に対して±5℃の昇降、溶出時間に対して±5 分間の伸縮をした際の Al 溶出量を測定し、溶出温度及び時間による溶出量

の増減を確認した。

溶出温度を昇降させた際の溶出量を確認したところ、図 1 に示すようにいずれの溶出条件においても、溶出温度を上昇させると溶出量は増加し、溶出温度を下降させると溶出量は減少した。このように、溶出温度の昇降によって溶出量が明確に増減することが確認でき、溶出温度の精度管理手法として適用可能と判断した。

溶出時間は溶出温度と比べて溶出量へ与える影響が小さく、溶出時間を伸縮させた際の溶出量については、溶出温度の昇降と比べて増減は小さかったが、図 2 に示すようにいずれの溶出条件においても、溶出時間を延長させると溶出量は増加し、溶出時間を短縮させると溶出量は減少する傾向がみられた。溶出時間は溶出温度と比べて管理が容易であることから、実際の操作において溶出時間の大幅な伸縮は発生しにくい。そのため、溶出操作の精度管理において溶出時間の管理はそれほど重要ではないと考えられた。

表 2 共同試験における溶出条件及び測定時の希釈倍率

溶出 条件	温度	時間	食品擬似溶媒 (溶出溶媒)	測定時の 希釈倍率
1	25℃	60 分間	6%硝酸	50 倍
2	60℃	30 分間	4%酢酸	10 倍
3	90℃	30 分間	4%酢酸	50 倍

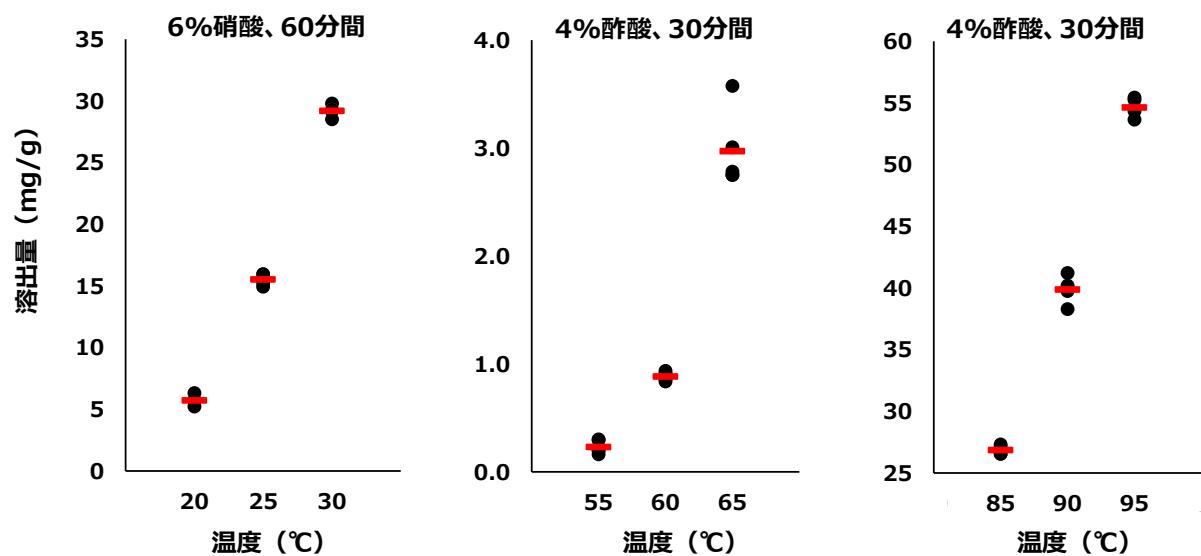


図1 溶出温度の昇降による溶出量の増減
(● : 5回試行、— : 平均値)

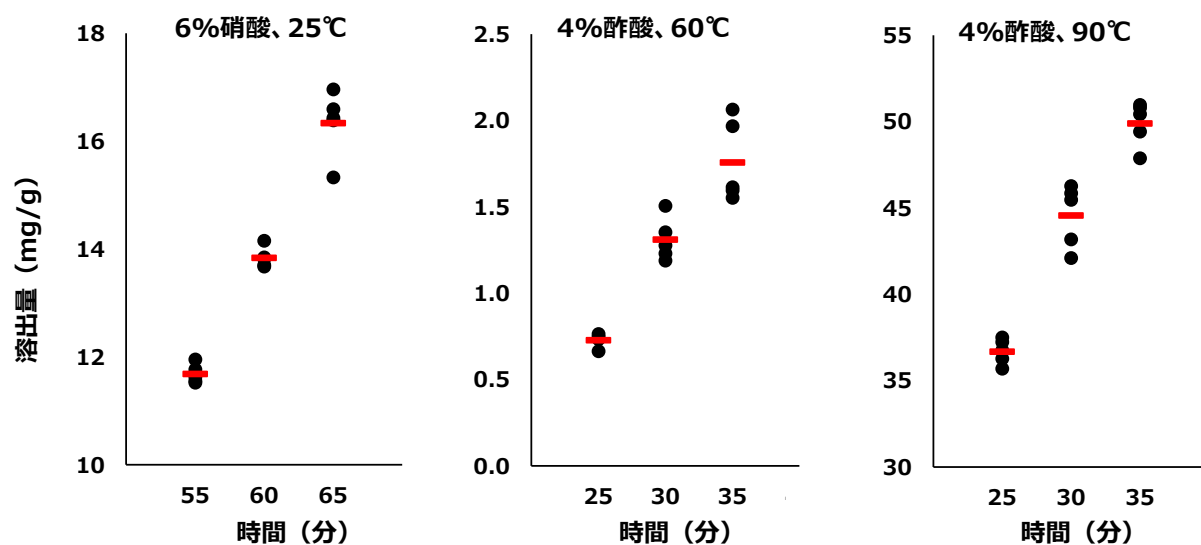


図2 溶出時間の伸縮による溶出量の増減
(● : 5回試行、— : 平均値)

2. 共同試験の結果

1) 試料の安定性及び均質性

一般的に AI 箔の AI 純度は 99%以上であるため、含有成分の均質性に問題はなく、試験期間中に変化が生じる懸念がないと考えられることから、含有成分の均質性及び安定性の確認は不要と判断した。そのため、配付した試験片の重量から、試験片の大きさの均質性を確認した。その結果、各試験所に配付した 270 試料の重量は、28.71～33.03 mg（平均値±標準偏差：30.81±0.41 mg、CV：1.34%）、溶出条件ごとの各 90 試料の重量は、それぞれ 30.78±0.40 mg、30.81±0.40 mg、30.84±0.44 mg（CV：1.28～1.34%）であり、試験片の大きさに偏りはみられず、試験片の大きさの均質性にも問題がないことを確認した。

2) 試験溶液中の AI 濃度

①溶出操作及び AI 濃度の測定

各試験所における溶出操作は、「共同実験プロトコル」に記載の実施期間内である試料到着後から 1 ヶ月以内に完了した。その後、すべての試験溶液について試料重量当たりの AI 溶出量を求め、溶出条件ごとに解析を行い、試験所ごとの 5 併行の平均値及び変動係数を算出するとともに、CXG64-1995 で示された Cochran 検定と Grubbs 検定を実施し、外れ値除外前の全分析値と外れ値除外後の分析値をそれぞれ一元配置の分散分析し、それぞれを初期推定結果及び最終推定結果として性能パラメータ（併行相対標準偏差：RSD_r、室間再現相対標準偏差：RSD_R）を求めた。

②25℃ 60 分間の AI 溶出量

25℃ 60 分間の溶出操作による AI 溶出量を表 3、一元配置の分散分析により得られた性能パラメータを表 4 に示した。試験所ごとの 5 併行の平均値は 13～20 mg/g、変動係数は 0.9～12%であり、Cochran 検定で 1 試験所、Grubbs 検定で 2 試験所の結果が外れ値に該当した。外れ値に該当した試験所 F、H 及び J の溶出量は、

他の試験所と比べて高い傾向がみられた。溶出量は溶出時間よりも溶出温度の影響を大きく受けることから、溶出温度がやや高かったことが要因と考えられるが、その原因は不明であった。水浴内の温度が不均一であったり、水浴の温度センサーの位置と試料の位置で実温度が異なっていたなどの可能性が考えられた。初期推定の RSD_r は 5.2%、RSD_R は 16%であった。最終推定された RSD_r は 3.9%、RSD_R は 9.8%であった。最終推定された RSD_r、RSD_R の値を、初期推定の値と比較すると 1.3 及び 1.6 倍の差であり、外れ値を含めても、試験所内及び試験所間のばらつきは小さかった。

③60℃ 30 分間の AI 溶出量

60℃ 30 分間の溶出操作による AI 溶出量を表 5、一元配置の分散分析により得られた性能パラメータを表 6 に示した。試験所ごとの 5 併行の平均値は 0.5～3.8 mg/g、変動係数は 2.5～24%であり、Cochran 検定で 2 試験所の結果が外れ値に該当した。初期推定の RSD_r は 13%、RSD_R は 81%であった。最終推定された RSD_r は 11%、RSD_R は 59%であった。25℃ 60 分間の結果と比べると、試験所内でのばらつきが大きく、試験所間でも AI 濃度が大きく異なっていた。

④90℃ 30 分間の AI 溶出量

90℃ 30 分間の溶出操作による AI 溶出量を表 7、一元配置の分散分析により得られた性能パラメータを表 8 に示した。試験所ごとの 5 併行の平均値は 46～90 mg/g、変動係数は 1.1～5.7%であり、Cochran 検定で 2 試験所、Grubbs 検定で 2 試験所の結果が外れ値に該当した。外れ値に該当した試験所 D、F、M 及び N の溶出量は、25℃ 60 分間の場合と同じように他の試験所と比べて高い傾向がみられた。同様に溶出温度がやや高かったことが要因と考えられたが、その原因は不明であった。初期推定の RSD_r は 4.1%、RSD_R は 35%であった。最終推定された RSD_r は 3.1%、RSD_R は 12%であった。最終推定された RSD_r、RSD_R の値は、25℃ 60 分間

の結果と同程度であり、試験所内及び試験所間のばらつきは小さかった。

表 3 25°C 60 分間の AI 溶出量

試験所 コード	溶出量(mg/g)(5併行)					Ave	CV(%)
A	16	16	16	17	16	16	2.4
B	15	16	15	16	15	16	1.5
C	16	15	16	16	15	16	2.4
D	14	14	13	13	14	13	2.6
E	14	15	16	17	17	16	6.2
F ^{*2}	20	20	21	20	20	20	1.7
G	14	14	15	15	15	15	3.6
H ^{*1}	20	22	18	17	15	19	12
I	16	17	17	17	17	17	1.5
J ^{*2}	18	19	19	18	18	18	3.2
K	15	15	15	15	15	15	1.3
L	16	15	16	17	16	16	2.5
M	17	17	18	18	17	17	1.8
N	15	17	15	14	15	15	6.1
O	16	14	14	15	15	15	5.8
P	15	15	16	16	15	15	1.6
Q	15	15	15	16	17	16	5.0
R	15	16	16	15	16	16	0.9

*¹Cochran検定により外れ値に該当した機関

*²Grubbs検定により外れ値に該当した機関

表 4 25°C 60 分間の溶出操作の性能パラメータ

パラメータ項目	初期推定	最終推定
データ解析した試験所数	18	15
外れ値になった試験所数	—	3
平均値 (mg/g)	16	16
併行標準偏差 s_r (mg/g)	0.8	0.6
併行許容差 $2.8s_r$ (mg/g)	2.3	1.7
併行相対標準偏差 RSD_r (%)	5.2	3.9
室間再現標準偏差 s_R (mg/g)	2.6	1.5
室間再現許容差 $2.8s_R$ (mg/g)	7.3	4.3
室間再現相対標準偏差 RSD_R (%)	16	9.8

表 5 60°C 30 分間の AI 溶出量

試験所 コード	溶出量(mg/g)(5併行)					Ave	CV(%)
A ^{*1}	1.2	1.1	1.3	1.8	1.8	1.5	20
B	0.7	0.8	1.0	1.0	0.9	0.9	14
C	1.3	1.5	1.6	1.4	1.3	1.4	6.6
D	2.1	1.9	2.1	1.7	2.0	1.9	7.4
E	0.3	0.5	0.5	0.4	0.7	0.5	23
F ^{*1}	2.9	3.8	4.2	4.1	3.7	3.8	12
G	0.9	1.1	1.2	1.2	1.2	1.1	8.4
H	2.1	2.0	1.9	2.1	2.3	2.1	5.8
I	0.8	0.8	1.1	1.1	1.1	1.0	15
J	1.2	1.2	1.3	1.4	1.4	1.3	8.3
K	1.1	1.2	1.2	0.9	0.9	1.1	10
L	1.3	1.5	1.2	1.3	1.1	1.3	11
M	2.1	2.4	2.3	1.9	2.1	2.2	8.7
N	1.7	1.7	1.6	1.5	1.5	1.6	6.0
O	1.1	0.8	0.8	0.8	0.8	0.9	14
P	1.8	1.7	1.7	1.9	1.7	1.8	6.2
Q	0.9	0.8	1.1	0.5	1.0	0.9	24
R	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	2.5

*¹Cochran検定により外れ値に該当した機関

表6 60°C 30 分間の溶出操作の性能パラメータ

パラメータ項目	初期推定	最終推定
データ解析した試験所数	18	16
外れ値になった試験所数	—	2
平均値 (mg/g)	1.5	1.3
併行標準偏差 s_r (mg/g)	0.2	0.1
併行許容差 $2.8s_r$ (mg/g)	0.5	0.4
併行相対標準偏差 RSD_r (%)	13	11
室間再現標準偏差 s_R (mg/g)	1.2	0.8
室間再現許容差 $2.8s_R$ (mg/g)	3.3	2.2
室間再現相対標準偏差 RSD_R (%)	81	59

表7 90℃ 30 分間の AI 溶出量

試験所 コード	溶出量(mg/g)(5併行)					Ave	CV(%)
A	56	56	55	55	56	56	1.1
B	47	50	49	49	49	49	2.0
C	55	57	56	57	55	56	1.7
D ^{*2}	66	71	70	73	73	70	3.8
E	51	54	54	56	55	54	3.0
F ^{*1}	95	96	92	86	83	90	5.7
G	50	49	53	52	54	52	3.0
H	50	47	47	49	48	48	2.1
I	46	49	45	44	46	46	3.8
J	49	50	50	48	50	50	1.4
K	57	55	57	57	58	57	1.3
L	46	47	46	48	48	47	2.3
M ^{*2}	79	84	84	78	79	81	3.2
N ^{*1}	68	66	76	67	73	70	5.2
O	54	55	49	50	51	52	4.4
P	54	54	58	55	57	55	3.0
Q	49	47	50	48	46	48	3.2
R	49	46	49	46	44	47	4.2

*¹Cochran検定により外れ値に該当した機関*²Grubbs検定により外れ値に該当した機関

表8 90℃ 30 分間の溶出操作の性能パラメータ

パラメータ項目	初期推定	最終推定
データ解析した試験所数	18	14
外れ値になった試験所数	—	4
平均値 (mg/g)	57	51
併行標準偏差 s_r (mg/g)	2.4	1.6
併行許容差 $2.8s_r$ (mg/g)	6.6	4.4
併行相対標準偏差 RSD_r (%)	4.1	3.1
室間再現標準偏差 s_R (mg/g)	20	6.1
室間再現許容差 $2.8s_R$ (mg/g)	56	17
室間再現相対標準偏差 RSD_R (%)	35	12

⑤精度管理手法としての有用性

25℃ 60 分間及び 90℃ 30 分間の結果は、一部の試験所の結果が外れ値となったが、最終推定では併行精度が 3.9 及び 3.1%、室間再現精度が 9.8 及び 12%であり、溶出操作の精度管理手法として用いることが可能と考えられた。

一方、60℃ 30 分間の結果は、溶出量が試験所内、試験所間ともにばらつきも大きく、溶出操作の精度管理手法として用いることはできなかった。その要因として 60℃ 30 分間では、25℃ 60 分間及び 90℃ 30 分間と比べて溶出量が少なかったためと考えられた。また、4%酢酸 30 分間における溶出温度 (50～95℃) と溶出量の関係を確認した結果 (図 3)、90℃を含む 80～95℃の温度範囲では直線的な相

関関係がみられたが、60℃付近では直線的な関係ではなかったことも関与している可能性があった。そのため、60℃ 30 分間の溶出操作においては、25℃ 60 分間及び 90℃ 30 分間と同程度の溶出量が得られる溶出溶媒を再考し、共同試験を実施しその有用性を確認する必要がある。

また、各試験所で精度管理を実施する場合は、その試験所で常備している AI 箔を使用することが望ましいが、AI 箔の厚さ等によって AI 溶出量が異なる可能性があることから、溶出操作の精度管理における適切な管理水準を設定するためには、各試験所において、常備している AI 箔を試料とした AI 溶出量およびその日間変動についても確認する必要がある。

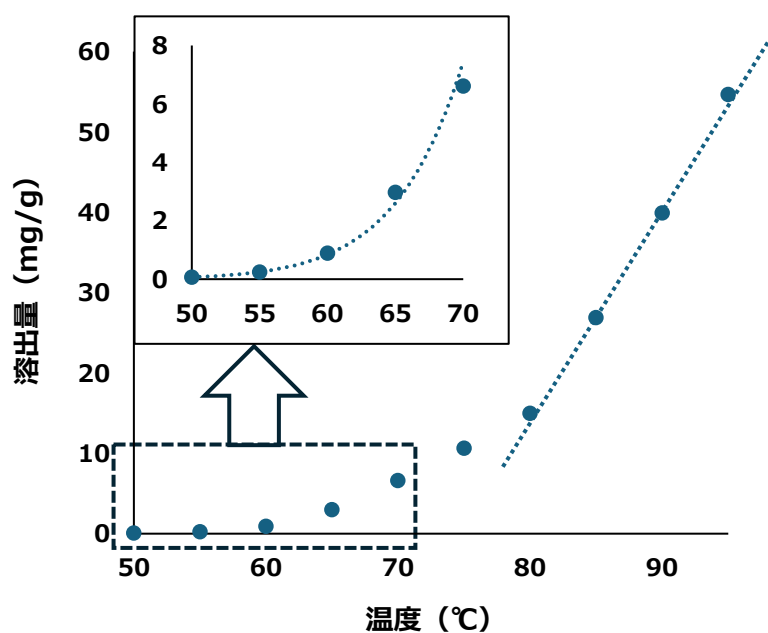


図 3 溶出温度の昇降による溶出量の変化
(溶出溶媒：4%酢酸、溶出時間：30 分間)

D. 結論

溶出試験は器具・容器包装の規格適合性や安全性を確認するうえで重要な試験法であるが、適切な精度管理手法が存在しないため、試験所ごとの作業手順や使用する装置によって得られる結果が異なる場合がある。そこで、溶出操作の精度管理手法の確立を目的として、試験片の作成や入手が容易な AI 箔を用いた溶出操作に関する試験室間共同試験を実施し、精度管理手法としての有用性を検証した。その結果、25℃60 分間及び 90℃30 分間の溶出操作においては、大部分の試験所が調製した試験溶液中の AI 濃度は一致しており、溶出操作の精度管理手法として用いることが可能と考えられた。また、溶出操作の精度管理における適切な管理水準を設定するためには、各試験所で使用している AI 箔を試料とし、AI 溶出量を測定するとともに日間変動を確認する必要がある。一方、60℃30 分間の溶出操作では、試験所内、試験所間ともにばらつきも大きく、溶出操作の精度管理手法として用いることはできなかった。そのため、溶出溶媒を再考する必要がある。

E. 参考文献

- 1) 内閣府告示第 95 号、食 品 、添加物等の規格基準の一部を改正する告示、令和 7 年 5 月 30 日
- 2) 食品安全委員会、食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針(2019)
- 3) United States Food and Drug Administration. Guidance for industry: preparation of premarket submissions for food contact substances: chemistry recommendations. US Food and Drug Administration (2007).
- 4) European Union. Commission Regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food. *Official Journal of the European Union*. **12**: 1-89 (2011)
- 5) 消費者庁次長通知 消食基第 361 号、食品、添加物等の規格基準の一部改正について（器具及び容器包装に係る用途別規格の整理等に関する取扱い）、令和 7 年 5 月 30 日
- 6) 消費者庁食品衛生基準審査課長通知 消食基第 362 号、器具及び容器包装に係る規格基準に関する試験法等の取扱いについて、令和 7 年 5 月 30 日
- 7) 尾崎ら、合成樹脂製の器具・容器包装における溶出試験の精度の検証、食品衛生学雑誌、**63**: 51-61 (2022)
- 8) Horwitz, W. Protocol for the design, conduct and interpretation of method-performance studies: Revised 1994 (Technical Report). *Pure Appl. Chem.*, **67**, 331-343 (1995).

<別添>

令和7年度 食品衛生基準科学研究費補助金（食品安全科学研究事業）
食品用器具・容器包装等の食品衛生に係る安全性確保の推進に資する研究

分担研究課題 市販製品に残存する化学物質に関する研究

溶出試験操作の精度に関する共同試験 プロトコル

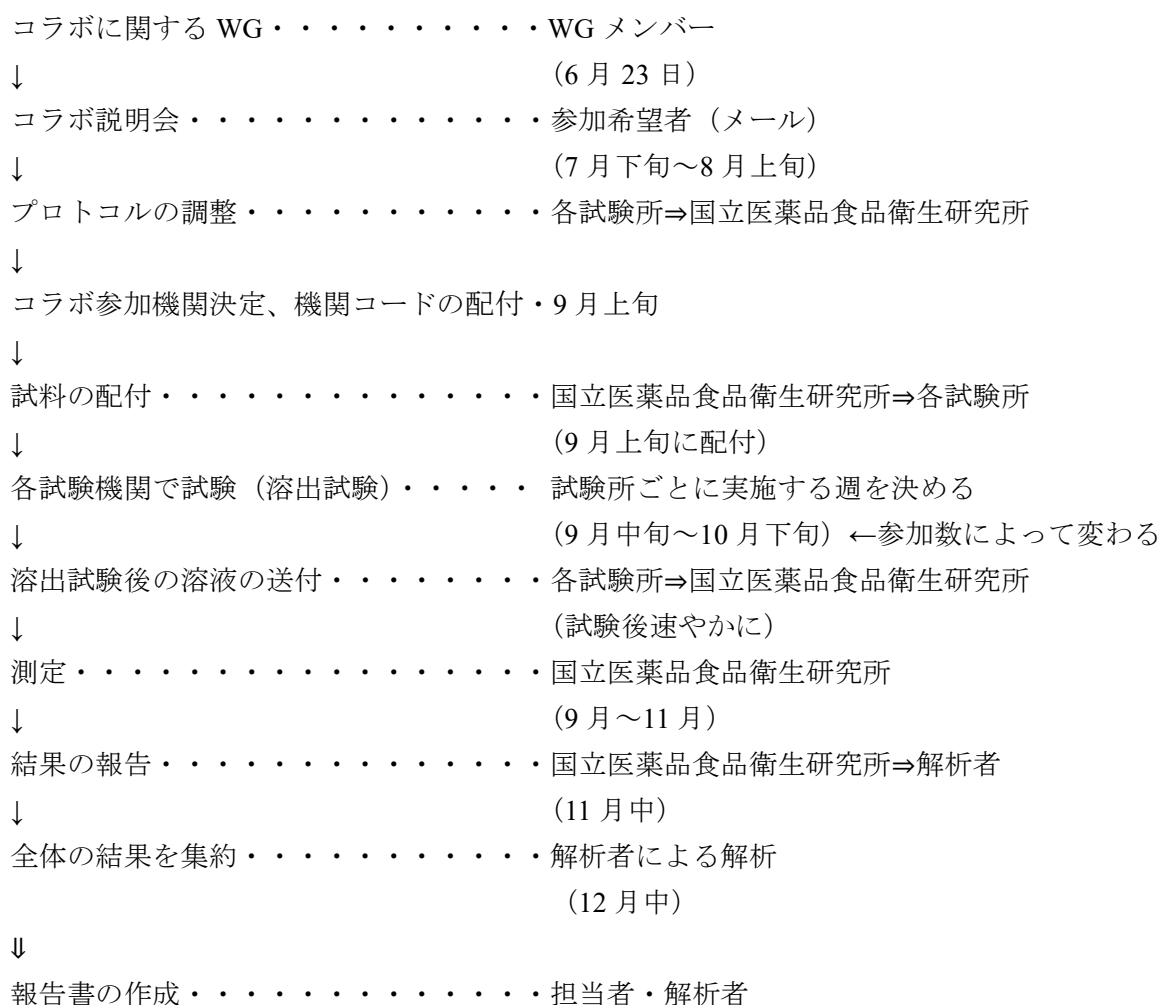
令和7年7月30日

A 目的

器具及び容器包装に関する試験法（消費者庁食品衛生基準審査課長通知消食基第 362 号）で示される試験法（通知試験法）のうち、溶出試験法については、性能評価を行う際は、『B 器具又は容器包装一般の試験法』の『12 溶出試験における試験溶液の調製法』に従って調製した試験溶液（ブランク溶液又はトレース溶液）に分析対象物質を添加して添加溶液を調製することとされている。しかし、溶出試験により得られる溶出量は、試験溶液の調製操作（溶出操作）における溶出温度及び時間により変化するため、溶出試験を適切に実施するうえで溶出温度及び時間の管理は重要である。一方、各試験機関において実施している溶出操作の妥当性を確認するためには、溶出量が値付けされた標準試料が必要となるが、溶出試験に適したシートまたはフィルム状のものは市販されていない。

アルミニウム箔は、アルミニウムの純度が極めて高いため、溶出温度及び時間ごとの溶出量の値付けが可能と考えられるほか、入手や試験片の作成も容易である。そこで本研究では、複数機関においてアルミニウム箔を試料として溶出操作を実施し、溶出操作の妥当性を確認するための標準試料としての有用性を検証した。

B スケジュール（案）



C 試験の実施に関する注意事項

- 1) 各試験は、それぞれの試験法プロトコルにしたがって実施すること。指示された方法からの変更は認められない。
- 2) 試料は、試験開始までの間それぞれの試験法プロトコルに示された条件で保管すること。
- 3) 配付された試料等に異常があった場合、試験に関する事前照会は下記の連絡先に連絡すること。
- 4) 使用する器具類については、事前に校正されていることを確認しておくこと。
- 5) 特段の理由がない限り、試験の実施は1試料につき1回のみとする。
- 6) 試験の実施期間は可能な限り指定した期間に行うこと。
- 7) 本研究の主な目的は溶出試験操作の評価であるため、各試験所における操作も溶出試験のみで良い。ただし、各試験所において溶出量を定量することを妨げない。定量する場合は、＜参考＞に ICP-AES による分析例を示した。

D 解析者

片岡洋平（国立医薬品食品衛生研究所）

溶出試験プロトコル

1. 試薬、試液

次に示すものを用いる。特に記載のない場合は各試験所で用意する。

①試薬

- ・水：食品用製造用水をろ過（逆浸透，限外ろ過）、イオン交換、蒸留又はそれらの組み合わせにより精製したもの。
- ・酢酸： CH_3COOH [K 8355，特級]
- ・硝酸： HNO_3 [K8541，特級]（60～61%）^{*1}

②試液

- ・4%酢酸^{*2}：酢酸40 mLを量り、水を加えて1000 mLとする。
- ・6%硝酸^{*2,3}：硝酸100 mLを量り、水を加えて1000 mLとする。

^{*1}：65～66%や69～70%の濃度の硝酸を用いることもできるが、試験を通じて同一の濃度のものを用いること。

^{*2}：指示された調製法と同一の割合であれば、試験環境に応じて調製容量を変更してもよい。

^{*3}：正確には使用する硝酸の濃度によって異なるが、便宜上6%としている。

2. 器具

実際に食品衛生法の規格試験を実施する際に使用しているもの、または今後の使用が見込まれるものを用いる。ただし、長期間使用していない場合は、事前に洗浄等を行う。

3. 機器

- ・水浴：25℃、60℃及び90℃に設定可能なものを用いる。
- ・セミマイクロ天秤：10 µg まで読み取れるものを用いる。

4. 配付試料等

試料：アルミ箔 15 枚

サイズ 2 cm×5 cm＝10 cm²

（溶出試験中にチューブの壁や底に密着しないように軽く折り曲げられた状態）

注：配付された状態のまま使用するまで常温で保管する。

注：試料は試験前にあらかじめ秤量する。

5. 溶出試験操作

- (1) 食品擬似溶媒として、25℃の場合は6%硝酸、60℃及び90℃の場合は4%酢酸を用いる。
- (2) 50 mL 容 PP 製チューブ^{*1}に25℃の場合は6%硝酸、60℃及び90℃の場合は4%酢酸を40 mL 採り、蓋をする。食品擬似溶媒を規定温度にするため、それぞれの温度条件に合わせて加温又は加熱した水浴中であらかじめ15分間以上加温又は加熱する^{*2}。
- (3) チューブの蓋を開け試料を食品擬似溶媒に入れた後、チューブの蓋をする^{*3}。操作は速やかに行

- う。それぞれ 20 秒間隔で入れると良い。各試験条件にしたがってそれぞれ 5 試行で実施し、また、試料を入れずに同様の操作をするブランク試験をそれぞれ 2 試行で実施する。
- (4) それぞれの温度条件に加温又は加熱した水浴中にチューブを静置して*4、25℃は 60 分間、60℃及び 90℃は 30 分間加温又は加熱する*5。
- (5) 設定時間に到達したのち、プラスチック製のピンセット等を使用して試料を取り出す。なお、20秒間隔で試料を入れた場合は、20秒間隔で試料を取り出す。
- (6) しっかり蓋をして、漏れのないようにパラフィルム等を巻き、それぞれジップ付き袋に入れる。国立医薬品食品衛生研究所へ送付する*6。

*1：PP 製チューブについては国立衛研から配付する。

*2：予備的に、どれくらいの時間加温又は加熱したら指定の温度に到達するか確認しておくが良い。なお、国立医薬品食品衛生研究所において予備的に検討した結果、60℃に加温した水浴中で 15 分間加温した場合、食品擬似溶媒は 60℃になった。また、90℃に加熱した水浴中で 15 分間加熱した場合は、88-89℃程度になった。

*3：試料が壁面につかないように、また、浮かばないように注意すること。

*4：溶出試験操作中は振とう等は行わず静置しておくこと。

*5：チューブの液面よりも水浴の液面が上になるように水浴の水量を調整すること。

*6：各試験所において溶出量を測定する場合、必要量を取り、残りを国立医薬品食品衛生研究所へ送付すること。ただし、少なくとも 20 mLは送付すること。

以上

<参考>

注：国立医薬品食品衛生研究所における予備検討の結果では、25℃60分間におけるAlの溶出量は10,000～14,000 ng/mL程度、60℃30分間では750～1,400 ng/mL程度、90℃30分間では25000～36,000 ng/mL程度であったことから、その結果を踏まえた測定条件等を例として示している。使用する器具や装置に合わせて適宜変更することで良い。

1. 試薬、試液

次に示すものを用いる。原則として各試験所で用意する。

①試薬

- ・水、酢酸、硝酸：溶出試験と同じ

②試液

- ・4%酢酸、6%硝酸：溶出試験と同じ

③標準原液

- ・アルミニウム（Al）標準原液^{*1,2}：1000 µg/mL
- ・ガリウム（Ga）標準原液^{*1}：1000 µg/mL

④標準溶液^{*3}

- ・内部標準溶液：Ga標準原液12.5 mLを採り、6%硝酸を加えて25 mLとする（Ga濃度：500 µg/mL）。
- ・検量線用標準溶液：Al標準原液5 mLを採り、6%硝酸を加えて50 mLとする（Al濃度：100 µg/mL）。この液を6%硝酸で適宜希釈して、100、250、500、750及び1000 ng/mLとしたものを検量線用標準溶液とする。ただし、6%硝酸を0 ng/mLとする。
- ・検量線用測定溶液：各濃度の検量線用標準溶液10 mLを採り、それぞれに内部標準溶液50 µLを添加する。

*1：富士フイルム和光純薬株式会社等から購入できる。

*2：これらの元素を含む混合溶液を用いても良い。ただし、測定対象とする元素に干渉等の影響がないことを確認すること。

*3：吸着を抑えるため、ガラス器具は極力使用せず PP や PMP 製の器具を用いる。また、あらかじめ1%硝酸等を用いて洗浄する。

2. 器具

実際に食品衛生法の規格試験を実施する際に使用しているもの、または今後の使用が見込まれるものを用いる。ただし、長期間使用していない場合は、事前に洗浄等を行う。

3. 機器

- ・誘導結合プラズマ発光分光光度計（ICP-AES）

4. 測定溶液の調製

溶出試験後室温に戻した溶液を、10 mL 容 PP 製メスフラスコに、25℃の場合は 0.2 mL、60℃

の場合は 2 mL、90℃の場合は 0.2 mL をそれぞれ採り、6%硝酸を加えて 10 mL とする^{*1,2}。この液に内標準溶液を 50 µL 加えたものを測定溶液とする^{*3}。それぞれのブランク試験溶液についても同様に操作し、得られた溶液をブランク測定溶液とする。

***1**：吸着を抑えるため、ガラス器具は極力使用せず PP や PMP 製の器具を用いる。また、あらかじめ 1%硝酸等を用いて洗浄する。

***2**：予備検討の結果を参考に、また、使用する装置の感度に合わせて希釈倍率や調製容量は適宜変えても良い。

***3**：測定溶液のフィルターろ過は任意とするが、あらかじめ対象元素が吸着しないことを確認しておくこと。

5. 分析手順

①測定条件

以下に示す以外の測定条件は使用する機器や分析環境に合わせて最適化する。

- ・測定波長^{*1}：396.152 nm (Al)
417.206 nm (Ga)

***1**：測定波長は WG 内で予備検討した結果を踏まえて一例を示した。それぞれの装置に最適な波長を選ぶこと。なお、Al は 167.07 nm 付近の波長も選択される場合があるが、日間の誤差や感度が不安定であるというデータがあるため選択しない方が良い。

②検量線用測定溶液及び測定溶液の分析

検量線用測定溶液及び測定溶液の分析順例は以下に示す通りとする。

1. 検量線用測定溶液（0、100、250、500、750 及び 1000 ng/mL）
2. ブランク測定溶液（2 点×3 条件）
3. 測定溶液（5 点×3 条件）
4. 検量線用混合測定溶液（500 ng/mL）

注：測定の際に洗浄サンプルを測定しても良い。

注：リンス液には希釈溶媒と同じ 6%硝酸を用いると良い。

注：測定を二日に分けても良い。その場合はそれぞれで検量線用測定溶液を測定すること。

以上

R7「溶出試験操作の精度管理」 結果報告シート1

1. 試験所名、ご担当者名

試験所名	○○○○○○○○○○		
ご担当者	氏名	○○○○○	
	email	@.....	

2. 使用した機器

機器 *1	メーカー	型式	開示の可否 *2	
天秤				
水浴				

3. 使用した試薬等

試薬	メーカー	Grade	純度 (%)または濃度
水			
酢酸			
硝酸			

4. 試験全体に対しての感想・コメントなど

*1 測定に使用した機種すべてを記入。

*2 開示してもよいかどうか条件があれば記載

R7「溶出試験操作の精度管理」 結果報告シート2

機関コード

※機関コードをご入力ください。

試験日

※日付をご入力ください。複数日可。（例：9/24、25）

1. 試料の重量（試験前に試料を秤量し、ご入力ください。）

単位：g

試料	25℃ 60 分	60℃ 30 分	90℃ 30 分
1			
2			
3			
4			
5			

2. その他

気になった点、試験中のトラブルなど